

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Fran Petričević

Bubrežna insuficijencija u osoba s multiplim mijelomom

Diplomski rad



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju, Klinike za internu medicinu
Kliničke bolnice Merkur, pod vodstvom prof.dr.sc. Ane Planinc-Peraice i predan je na ocjenu
u akademskoj godini 2016./2017.

Mentor: prof. dr. sc. Ana Planinc-Peraica

Sadržaj

Popis kratica korištenih u ovom radu

Sažetak

Summary

Uvod.....	1
Osnovni klinički pristup u bolesnika s multiplim mijelomom.....	2
Patogeneza bubrežnog oštećenja u multiplom mijelomu	3
Klasifikacija bubrežne insuficijencije.....	7
Kliničke manifestacije bubrežne bolesti u multiplom mijelomu	10
Klinički i dijagnostički pristup u bolesnika s multiplim mijelomom i bubrežnom insuficijencijom.....	11
Bolesnici s utvrđenom dijagnozom multiplog mijeloma i zatajenjem bubrežne funkcije	11
Bolesnici s nepotvrđenom dijagnozom multiplog mijeloma i novonastalom bubrežnom insuficijencijom	12
Bolesnici s već postojećom kroničnom bubrežnom insuficijencijom	13
Bolesnici s kliničkom slikom nefrotskog sindroma	14
Dijagnostički testovi u bolesnika s multiplim mijelomom i bubrežnom insuficijencijom	15
Elektroforeza i imunofiksacija proteina	15
Serumski test slobodnih lakih lanaca	15
Liječenje bubrežne insuficijencije u bolesnika s multiplim mijelomom.....	16
Potporna terapija	16
Antimijelomska terapija	17
Bortezomib	18
Imunomodulatori	19
Izvantjelesne metode uklanjanja slobodnih lakih lanaca.....	20
Terapijska plazmafereza	20
<i>High cut off</i> hemodijaliza	21
Zaključak.....	23
Zahvale	24
Literatura.....	25
Životopis.....	34

Popis kratica korištenih u ovom radu

FLC – *free light chains* – slobodni laki lanci

MM – multipli mijelom

BI – bubrežna insuficijencija

ABI – akutna bubrežna insuficijencija

KBI – kronična bubrežna insuficijencija

GFR – glomerularna filtracija

AKI – *acute kidney injury* – akutna bubrežna ozljeda

CKD – *chronic kidney disease* – kronična bubrežna bolest

THP - Tamm-Horsfallov protein

AL amiloidoza – amiloidoza lakih lanaca

LCDD – *light chain deposition disease* – bolest odlaganja lakih lanaca

MAP kinaza – mitogenom aktivirana proteinska kinaza

NF- κ B - *nuclear factor kappa B* - nuklearni faktor kappa b

HCO hemodijaliza - *High cut off* (HCO) hemodijaliza

IL-6 – interleukin 6

IL-8 – interleukin 8

TGF- β - *Transforming growth factor beta* - Transformirajući čimbenik rasta beta

TNF- α – *tumor necrosis factor alpha* – tumor nekrotizirajući faktor alfa

VEGF - *vascular endothelial growth factor* – vaskularni endotelni čimbenik rasta

MGUS - monoclonal gammopathy of undetermined significance – monoklonalna gamapatija neodređena značaja

Sažetak

Bubrežna insuficijencija u osoba s multiplim mijelomom

Fran Petričević

Multipli mijelom zloćudna je hematološka bolest karakterizirana proliferacijom klonalnih plazma stanica u koštanoj srži. Bubrežna insuficijencija česta je komplikacija u osoba s multiplim mijelomom. Patogeneza bubrežne insuficijencije povezana je s povećanom serumskom koncentracijom monoklonalnih slobodnih lakih lanca (FLC, *free light chains*) koje proizvode maligne plazma stanice. Cilindarska nefropatija najčešći je uzrok teške akutne bubrežne insuficijencije u bolesnika s multiplim mijelomom. 20%-40% oboljelih ima bubrežnu insuficijenciju pri dijagnozi i do 50% bolesnika s multiplim mijelomom razvije bubrežnu insuficijenciju tijekom trajanja bolesti. Prema kriterijima CRAB (hiperkalcijemija, bubrežna insuficijencija, anemija i koštane lezije) bubrežno oštećenje definirano je serumskom koncentracijom kreatinina $>177 \mu\text{mol/l}$ ($>2 \text{ mg/dl}$). Velik broj bolesnika ne zadovoljava taj kriterij i korištenje procijenjene glomerularne filtracije omogućuje precizniju procjenu bubrežne funkcije. Većina bolesnika pri dijagnozi ima blagu do umjereno tešku bubrežnu insuficijenciju i rana dijagnoza i žurni početak liječenja ostaju ključni postupci za oporavak bubrežne funkcije i prevenciju komplikacija. Serumski test FLC-a nezamjenjiv je u detekciji FLC-a (posebice u bolesnika s oligosekretornom i nesekretornom bolesti) i praćenju bolesnika s već utvrđenim multiplim mijelomom s ciljem procjene odgovora na terapiju i dijagnosticiranja relapsa bolesti. Liječenje akutne bubrežne insuficijencije sastoji se od potporne i antimijelomske terapije. Uvođenje novih lijekova (bortezomib, talidomid, lenalidomid) pridonijelo je značajnom poboljšanju ishoda u bolesnika s multiplim mijelomom i bubrežnom insuficijencijom. Terapija bazirana na bortezomibu u kombinaciji s visokom dozom deksametazona smatra se prvom linijom liječenja u tih bolesnika.

Ključne riječi: multipli mijelom, bubrežna insuficijencija, patogeneza bubrežne bolesti, dijagnostika, novi lijekovi

Summary

Renal failure in multiple myeloma patients

Fran Petričević

Multiple myeloma is a malignant hematologic disease characterised by proliferation of clonal plasma cells in the bone marrow. Renal failure is a common complication in individuals with multiple myeloma. The pathogenesis of renal failure is related to the high serum concentration of monoclonal free light chains (FLC) produced by malignant plasma cells. Cast nephropathy is the most common cause of severe acute renal failure in patients with multiple myeloma. Among newly diagnosed patients, 20%-40% have renal failure and approximately 50% of patients with multiple myeloma experience renal failure during the course of their disease. According to CRAB criteria (elevated calcium level, renal failure, anaemia and bone lesions) renal end-organ damage is defined by serum creatinine level of $>177 \mu\text{mol/l}$ ($>2 \text{ mg/dl}$). A lot of patients with renal failure do not meet this criterion and using estimated glomerular filtration gives more accurate estimation of renal function. Majority of patients have mild to moderate renal failure at the time of diagnosis and rapid diagnosis and intervention remain key to recover renal function and prevent complications. Serum FLC assay is invaluable in detection of FLC (particularly in patients with oligosecretory and nonsecretory disease) and following patients with known multiple myeloma to both assess response to treatment and detect early relapse. Treatment of acute renal failure consists of good supportive care and anti-myeloma therapy. Introduction of novel agents (bortezomib, thalidomide, lenalidomide) has considerably improved outcome in patients with multiple myeloma and renal failure. Bortezomib-based chemotherapy with high-dose dexamethasone is now considered the first-line of therapy in these patients.

Key words: multiple myeloma, renal failure, pathogenesis of renal disease, diagnostics, novel agents

Uvod

Multipli mijelom (MM) zloćudna je hematološka bolest u kojoj dolazi do nekontrolirane proliferacije klonalnih plazma stanica u koštanoj srži (1). Na svjetskoj razini po učestalosti je 23. onkološka bolest i treća najčešća hematološka zloćudna bolest nakon non-Hodkinovog limfoma i leukemije (2). Najčešće su zahvaćene kosti u kojima se stvaraju krvne stanice poput kostiju kralježnice, lubanje, zdjelice, rebara i u području kukova i ramena, ali u manjeg broja oboljelih može doći i do pojave ekstramedularnog plazmocitoma (1). Multipli mijelom poglavito je bolest starije životne dobi i češće je pojavnosti u osoba muškog spola i osoba afroameričke populacije (3).

Plazma stanice su bitan dio imunskog sustava i nastaju diferenciranjem limfocita B nakon interakcije sa specifičnim antigenom. Glavna im je uloga proizvodnja i lučenje protutijela, imunoglobulina koji pomažu u borbi organizma protiv infekcije (4). Imunoglobulini su glikoproteini koji se sastoje se od dva teška i dva laka lanca, a prema teškom lancu svrstavaju se u jedan od pet mogućih razreda: IgG, IgM, IgA, IgD i IgE razred. Postoje dva tipa lakih lanaca, kappa (κ) i lambda (λ) lanci. Svaka plazma stanica luči jedan specifični imunoglobulinski klon i rezultat ukupne proizvodnje svih plazma stanica postojanje je mnoštva različitih imunoglobulinskih klonova u cirkulaciji (5). U multiplom mijelomu tumorske klonalne stanice nekontrolirano luče jedan imunoglobulinski klon u velikim količinama, odnosno monoklonalni protein, tzv. M-protein ili paraprotein (1). Produkcija i lučenje monoklonalnih slobodnih lakih lanca (FLC, *free light chains*) glavni je uzrok nastanka specifičnog bubrežnog oštećenja u oboljelih od multiplom mijeloma (6–9). Bubrežna insuficijencija (BI) česta je komplikacija multiplog mijeloma i pojavljuje se u 20% do 40% (9) oboljelih pri dijagnozi i do 50% bolesnika tijekom trajanja bolesti (10). Mnoga istraživanja pokazuju povezanost težine bubrežne insuficijencije i oporavka bubrežne funkcije s preživljenjem bolesnika. Važno je na vrijeme prepoznati i započeti liječenje u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom i multiplim mijelomom, osobito u onih koji još nemaju potvrđenu dijagnozu multiplog mijeloma.

Osnovni klinički pristup u bolesnika s multiplim mijelomom

Klinička slika nerijetko je duži vremenski period nespecifična, a u dijela asimptomatskih pojedinaca na MM posumnja se nakon rutinske pretrage krvi. Česti simptomi i klinički znakovi su bolovi u kostima, anemija, povišena serumska koncentracija kreatinina, hiperkalcijemija, umor i gubitak na težini (10,11).

Inicijalni dijagnostički koraci uljučuju anamnezu, klinički pregled, kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, razinu serumske koncentracije kalcija, ureje, kreatinina i drugih elektrolita, albumine, laktat dehidrogenazu i beta-2-mikroglobulin čija razina dobro kolerira s veličinom tumorske mase. Za dijagnostičku procjenu monoklalnog proteina treba napraviti elektroforezu i imunofiksaciju proteina seruma i urina, serumski test FLC-a, analizu urina i proteinuriju u 24 satnom urinu. Biopsija kosti potreba je za procjenu infiltracije koštane srži klonalnim plazma stanicama i utvrđivanje citogenetskih abnormalnosti, a preporuča se i radiološki pregled cijelog skeleta radi procjene litičkih lezija. Na temelju rezultata navedenih dijagnostičkih pretraga MM može se klasificirati kao simptomatski ili asimptomatski multipli mijelom (12).

Iako je MM još uvijek neizlječiva bolest, unutar zadnjih desetak godina postoji pomak u liječenju MM-a i uvođenjem novih antimijelomskih lijekova značajno je povećano očekivano preživljenje (13).

Patogeneza bubrežnog oštećenja u multiplom mijelomu

Patogeneza bubrežne bolesti u multiplom mijelomu kompleksna je i uključuje spektar patoloških oštećenja i mehanizama koji ih uzrokuju. Glavni uzrok nastanka bubrežnog oštećenja u MM-u višestruko je povišena koncentracija monoklonalnih slobodnih lakih lanaca u serumu i urinu (6–9). Samo 2% oboljelih od MM-a bez povišene koncentracije FLC-a u urinu ima pri dijagnozi znakove bubrežne insuficijencije u usporedbi s do 50% oboljelih koji imaju povišenu koncentraciju FLC-a (7). Normalni limfni sustav proizvede oko 500 mg poliklonalnih FLC-a dnevno i laki se lanci slobodno filtriraju u bubrežnom glomerulu gdje ih većinu iz tubularne tekućine ukloni endotel proksimalnog bubrežnog tubula endocitozom i razgradnjom u lizosomima zbog čega normalno ne dolazi do značajne koncentracije FLC-a u urinu (1-10mg/dan) (14). Normalna serumska koncentracija κ lanaca iznosi 3,3-19,4 mg/l, a λ lanaca 5,6-26,3 mg/l s omjerom κ prema λ lancu od 0,25 do 1,65 (15). U monoklonalnim gamapatijama poput MM-a produkcija lakih lanaca može biti značajno povećana, a većinski udio lakih lanaca u MM-u tada čine monoklonalni FLC-i koji proizvode tumorske klonalne plazma stanice. Upravo je povećana produkcija FLC-a s posljedično povišenom koncentracijom u serumu, odnosno tubularnoj tekućini i urinu (tradicionalno zvani Bence Jonesovi proteini) glavni uzrok nastanka bubrežnog oštećenja i insuficijencije u MM-u (6–9). Čimbenici poput hiperkalcijemije, dehidracije, hiperuricemije, acidoze, nefrotoksičnih lijekova, infekcije i uporabe kontrastnih sredstava dodatno pridonose bubrežnom oštećenju i mogu biti okidači insuficijencije u oboljelih s povišenom koncentracijom FLC-a i nekim tipom patološkog oštećenja, ali i sami mogu biti primarni uzrok bubrežne insuficijencije u manjem broja oboljelih (6–9,16). Tada je oporavak bubrežne funkcije obično jednostavnije ostvariti njihovom korekcijom (16), s tim da dobar bubrežni odgovor na korekciju reverzibilnih uzroka ne isključuje postojanje nekog tipa bubrežnog oštećenja uzrokovanog povišenom koncentracijom FLC-a.

Povišena koncentracija FLC-a višestrukim mehanizmima uzrokuje više mogućih tipova patološkog bubrežnog oštećenja. Najčešći je tip oštećenja u MM-u uzrokovan FLC-om nefropatija izazvana cilindrima, tzv. mijelomski bubreg, patološko oštećenje koje nastaje stvaranjem proteinskih cilindara u distalnom tubulu (6–9,17). Ostali mogući tipovi bubrežnog oštećenja povezani s povišenom

koncentracijom FLC-a su amiloidoza lakih lanaca (AL amiloidoza), bolest odlaganja lakih lanaca (LCCD, *light chain deposition disease*) i stečeni Fanconijev sindrom (7,8,11,17,18). U jednog dijela bolesnika može doći do preklapanja više tipova oštećenja (6). Najčešći histopatološki nalazi koji se u tim oštećenjima mogu zapaziti su proteinski cilindri u distalnim tubulima, tubulointersticijski nefritis i fibroza, tubularna nekroza, atrofija epitela i depoziti FLC-a (AL amiloidoza i LCDD) (7,19).

Kada je kapacitet proksimalnog bubrežnog epitela za endocitozu FLC-a premašen, dolazi do porasta koncentracije FLC-a u tubularnoj tekućini u ostalim segmentima bubrežnog sustava (14). Pojavom FLC-a u distalnom tubulu omogućena je interakcija FLC-a s Tamm Horsfall proteinom (THP), glikoproteinom s afinitetom za FLC kojeg luče epitelne stanice uzlaznog debelog kraka Henleove petlje, i posljedično stvaranjem proteinskih cilindara u distalnom tubulu (6–9,11,17,18). Na histopatološkom preparatu obojenim hemalaun eozinom mogu se pod svjetlosnim mikroskopom zapaziti distalni tubuli ispunjeni intenzivno eozinofilnim proteinskim cilindrima fragmentiranog izgleda često udruženi s okolnom tubulointersticijskom upalom i oštećenjem proksimalnog tubula (20). Osim povišene koncentracije FLC-a i jakosti specifične interakcije FLC-a i THP-a stvaranju cilindara pridoprinose i hiperkalcijemija, dehidracija, acidoza, nefrotoksični lijekovi i liječenje diureticima (posebice furosemidom) koji mogu biti okidači stvaranja cilindara (9,21,22). Formirani proteinski cilindar uzrokuje opstrukciju distalnog tubula i retrogradno porast intraluminarnog tlaka s posljedicom smanjenja glomerularne filtracije i intersticijskog protoka krvi što dodatno pogoduje povećanju koncentracije FLC-a u tubulima i poticanju daljnjeg stvaranja cilindara, a pridonosi i intersticijskoj upali, fibrozi i atrofiji epitela proksimalno od opstrukcije (7,9). Pucanjem bazalne membrane tubula sadržaj izlazi iz lumena u intersticij s daljnjim razvojem upale (20). Iako rizik za razvoj akutne bubrežne insuficijencije (ABI) raste s porastom FLC proteinurije (70% pacijenata s urinarnom sekrecijom FLC-a >10 g/dL razvije BI (23)), treba istaknuti da nisu svi monoklonalni FLC-i jednako nefrotoksični. U nekih bolesnika s MM-om i s masivnom FLC proteinurijom nema značajnijeg stvaranja cilindara (7). Sklonost stvaranju cilindara leži u specifičnoj interakciji FLC klona i TPH-a, a vjerojatno je predodređena strukturom i redoslijedom aminokiselina hipervarijabilne (CDR3) regije monoklonalnog lakog lanca (7,22). Slično je pronađena predispozicija pojedinih tipova i subgrupa

monoklonalnih FLC za učestalije izazivanje AL amiloidoze, LCDD-a i Fanconijeva sindroma. Na žalost, trenutno ne postoji adekvatan način procjene i analize potencijalnog nefrotoksičnog učinka pojedinog izoliranog FLC klona (7). Zbog toga je potrebno smatrati da svaki pacijent s povećanom produkcijom FLC-a ima povećani rizik za moguće bubrežno oštećenje opisanim mehanizmima.

Drugi važan mehanizam bubrežnog oštećenja direktni je toksični učinak FLC-a na proksimalni bubrežni epitel. Masivna endocitoza FLC-a u stanice proksimalnog bubrežnog epitela može potaknuti aktivaciju staničnih puteva koji stanicu vode prema apoptezi aktivacijom NF- κ B. Također, aktivacija i ekspresija NF- κ B i mitogenom aktivirane proteinske kinaze (MAP kinaze) dovodi do transkripcije upalnih i profibrotičkih citokina poput IL-6, IL-8 i TGF- β s poticanjem upale i fibroze bubrežnog tkiva koja trajanjem bolesti i bez adekvatnog liječenja progresivno napreduje (24–26). U manjeg broja oboljelih FLC-i djeluju na stanice proksimalnog bubrežnog epitela izazivajući Fanconijev sindrom, stečeno stanje s razvojem glikozurije, aminoacidurije, hipofosfatemije i hipourecemije (27). Pretpostavljeni je mehanizam ovog funkcionalnog oštećenja interferencija kristaličnih inkluzija djelomično kataboliziranih FLC-a s receptorima za transmembranski prijenos tvari blokirajući pritom unos glukoze, aminokiselina i fosfata (9). Poglavito ga uzrokuju κ lanci (90%) (9).

U AL Amiloidozi i LCDD-u dolazi do odlaganja i stvaranja depozita FLC-a unutar tkiva mnogih organa uključujući i bubrege. U AL amiloidozi depoziti FLC-a nalaze se poglavito u glomerulu iako mogu postojati posvuda unutar bubrežnog tkiva. Depoziti su fibrilarne strukture i boje se na Kongo crvenilo (9). U LCDD-u depoziti su nefibrilarne strukture i negativni na Kongo crvenilo, a pretežito se mogu naći u mezengijalnim prostorima. Dijagnoza LCDD-a može se potvrditi imunofluorescencijom i elektronskim mikroskopom na histopatološkom preparatu (9). Bitna je razlika oba stanja naspram nefropatije izazvane cilindrima što u oboljelih s tim tipom patološkog oštećenja često postoji klinički prisutan nefrotski sindrom i masivna neselektivna proteinurija s mogućom, ali ne nužno razvijenom bubrežnom insuficijencijom. U AL amiloidozi s glomerularnim depozitima oko 20% oboljelih ima BI uz nefrotski sindrom dok se u manjeg broja oboljelih s predominantno vaskularnim depozitima BI pojavljuje učestalije od nefrotskog sindroma (28). U oboljelih se s LCDD-om BI pak pojavljuje u skoro svih pacijenata, a zahvaćanje drugih organa manje je učestalo negoli u AL amiloidozi (9).

Hiperkalcijemija čest je uzrok BI-a u MM-u. U pravilu je rezultat djelovanja osteoklasta resorpcijom kosti koju povišena koncentracija citokina poput IL-6 i TNF može dodatno pojačati (8). Doprinosi vazokonstrikciji bubrežnih krvnih žila i smanjenju glomerularne filtracije čime se objašnjava precipitirajući učinak na stvaranje proteinskih cilindara (9). Hiperkalcijemija može biti i primarni neovisni uzrok BI-a. Može potaknuti diurezu s razvojem hipovolemije i prerenalne azotemije (9). S obzirom da bifosfonati (posebice zoledronat) mogu uzrokovati ili pogoršati ABI, treba biti oprezan pri njihovoj uporabi u liječenju hiperkalcijemije (11). Hiperuricemija koja nastaje zbog ubrzanog katabolizma purinskih nukleinskih kiselina može dovesti do oštećenja stvaranjem uratnih kristala (kamenaca) unutar bubrežnog sustava (8). Klinički značajna hiperuricemija koja uzrokuje ABI nije česta pojava u oboljelih od MM-a (11).

Drugi rijetki uzroci bubrežnog oštećenja u MM-u povezani s monoklonalnim protutijelima mogu biti hiperviskozni sindrom koji je češći u IgA, IgG3 i IgM MM-u, trombotička mikroangiopatija zbog oštećenja endotela izazvanog paraproteinom, IgA nefropatija/Henoch-Schonlein purpura u IgA MM-u. Moguće je još bubrežno oštećenje izazvano invazijom plazma stanica u uznapredovalom i agresivnom MM-u, pijelonefritisom (multifaktorski zbog imunodeficijencije i deficita Ig te kemoterapije) i sindrom lize tumora (nefropatska uremija i fosfatemija) (11).

Klasifikacija bubrežne insuficijencije

Bubrežna insuficijencija česta je komplikacija oboljelih od MM-a i prisutna je u 20-40% pacijenata pri dijagnozi MM-a (9) i do 50% pacijenata za vrijeme cjelokupnog trajanja bolesti (10). Uobičajen i jednostavan način procjene i praćenja bubrežne funkcije u praksi mjerenje je koncentracije kreatinina. Prema kriterijima CRAB bubrežno oštećenje u simptomatskom MM-u definirano je serumskom koncentracijom kreatinina većom od 2 mg/dl (>173 mikromol/l), ali broj oboljelih od MM-a koji zadovoljava taj kriterij manji je od stvarnog broja bolesnika koji imaju BI procijenjen uporabom drugih metoda (6). Za precizniju procjenu i praćenje bubrežne funkcije preporuča se korištenje vrijednosti procijenjene glomerularne filtracije (GFR) dobivene uvrštavanjem podataka o koncentraciji serumskog kreatinina, dobi, spolu, tjelesnoj masi, visini i površini tijela u formulu za izračun GFR-a. Više je razloga zašto je uporaba samo koncentracije kreatinina manje osjetljiva metoda za procjenu BI-a. Ponekad je potrebno i do smanjenja GFR-a više od 50% prije porasta koncentracije kreatinina koja se smatra značajnom. Iako koncentracija kreatinina ovisi poglavito o glomerularnoj filtraciji, na nju utječu i tubularna sekrecija kreatinina i ekstrarenalni faktori. Starija dob, ženski spol, dijeta s restrikcijom proteina i malnutricija smanjuju razinu kreatinina, dok ju afroamerička pripadnost, povećan unos proteina i muskularna građa povisuju (29). Tablice 1., 2. i 3. prikazuju smjernice iz 2012. KDIGO (Kidney disease: improving global outcomes 2012.) za klasifikaciju akutne i kronične bubrežne insuficijencije (u smjernicama su rabljeni termini akutna bubrežna ozljeda (AKI, acute kidney injury) i kronična bubrežna bolest (chronic kidney disease, CKD))

Tablica 1 Stadiji akutne bubrežne ozljede (AKI). AKI je definiran porastom vrijednosti serumskog kreatinina za $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ unutar 48 sati ili kao porast vrijednosti serumskog kreatinina za $\geq 1,5$ puta u odnosu na bazalnu vrijednost do kojega je došlo unutar 7 dana ili diureza $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$ tijekom posljednjih 6 sati. Bazalna serumska koncentracija kreatinina odnosi se na koncentraciju kreatinina prije nastupa AKI-a. U bolesnika bez podatka o koncentraciji kreatinina može se pretpostaviti glomerularna filtracija (GFR) od $75 \text{ ml/min po } 1.73 \text{ m}^2$ prije nastupa AKI-a. Prilagođeno prema: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney Int Suppl (63)

Stadij	Serumski kreatinin	Diureza
1.	1,5-1,9x veći od bazalnog ili porast za $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,3 \text{ mg/dl}$)	$<0,5 \text{ ml/kg/h}$ u 6–12 h
2.	2-2,9x veći od bazalnog	$<0,5 \text{ ml/kg/h}$ u $\geq 12 \text{ h}$
3.	3,0x veći od bazalnog ili porast serumskog kreatinina na $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 4.0 \text{ mg/dl}$) ili početak nadomještanja bubrežne funkcije ili smanjenje izračunatog GFR-a $<35 \text{ ml/min po } 1.73 \text{ m}^2$ u osoba $<18 \text{ god}$	$>0,3 \text{ ml/kg/h}$ u $\geq 24 \text{ h}$ ili anurija koja traje $\geq 12 \text{ h}$

Tablica 2. Kriteriji za definiciju kronične bubrežne bolesti (CKD). CKD definira se oštećenjem bubrega ili smanjenjem funkcije bubrega koje traje ≥ 3 mjeseca neovisno o uzroku. Prilagođeno prema Stevens & Adeera (2014.) (64)

Markeri bubrežnog oštećenja (> 3 mjeseca)

Albuminurija $\geq 30 \text{ mg/24 h}$, albumin/kreatinin $\geq 3 \text{ mg/mmol}$
 Patološki sediment urina
 Poremećaj elektrolita uslijed oštećenja tubula
 Histološki dokazano oštećenje (biopsija)
 Strukturno oštećenje dokazano slikovnom metodom
 Anamnestički podatak o transplantaciji bubrega

Smanjen GFR (> 3 mjeseca)

$\text{GFR} \leq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (stadij G3-G5)

Tablica 3. Vodič za učestalost praćenja bolesnika prema kategorijama albuminurije i glomerularne filtracije (GFR). Kronična bubrežna insuficijencija klasificira se u šest stadija prema veličini GFR-a i u 3 stadija prema veličini albuminurije. Broj u kućicama predstavlja preporučenu godišnju učestalost praćenja bolesnika ovisno o pripadnosti pokloj kategoriji. Prilagođeno prema Stevens & Adeera (2014.) (64)

				Kategorija albuminurije		
				Opis i raspon		
				A1	A2	A3
				Normalna do blago povišena	Blago povišena	Jako povišena
				>30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Kategorije GFR(mL/min po 1,73 m ²)	G1	Normalna ili povišena	≥90	1 ako KBI	1	2
	G2	Blago smanjena	60-89	1 ako KBI	1	2
	G3a	Blago do umjereno smanjena	45-59	1	2	3
	G3b	Umjereno do jako smanjena	30-44	2	3	3
	G4	jako smanjena	15-29	3	3	3
	G5	Zatajenje bubrega	<15	3	3	3

Trenutno se istražuju novi markeri za ranu detekciju ABI-a i pomoć pri diferencijalnoj dijagnozi bubrežnog oštećenja i prognozi. Primjer su protein L-FABP (Liver-type fatty acid binding protein) i NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) koji se smatraju biomarkerima oštećenja tubularnih epitelnih stanica (17). Serumski cistatin-C isto je jedan od novih markera za koji su istraživanja pokazala da bi mogao biti osjetljiviji parametar u procjeni ranog BI-a, uključujući pacijente s MM-om (30).

Kliničke manifestacije bubrežne bolesti u multiplom mijelomu

Glavne kliničke manifestacije bubrežne bolesti u MM-u su akutna i kronična bubrežna insuficijencija, nefrotski sindrom i abnormalnosti elektrolita (u koje svrstavamo Fanconijev sindrom). Većina pacijenata pri dijagnozi ima akutnu bubrežnu insuficijenciju (6). U teoriji akutna bubrežna insuficijencija može se potpuno oporaviti, progredirati u kroničnu bubrežnu insuficijenciju (s brzinom progresije varijabilnom za svakog pacijenta) ili progredirati prema terminalnom zatajenju bubrega. Akutna bubrežna insuficijencija može se očitovati kao pogoršanje već postojeće kronične bubrežne insuficijencije (17). Oko 10% oboljelih pri dijagnozi MM-a ima vrlo teško zatajenje funkcije i zahtijeva liječenje hemodijalizom. Čimbenici koji se povezuju s progresijom kronične bubrežne insuficijencije su tip uzroka bubrežne insuficijencije, razina GFR-a, razina albuminurije, ABI, dob, spol, etnička pripadnost, povišenih krvni tlak, hiperglikemija, dislipidemija, pušenje, pretilost, kardiovaskularne bolesti, izloženost nefrotoksičnim tvarima (17). Specifičnu i rijetku grupu oboljelih čine pacijenti s već postojećim KBI-om uzrokovanim nekim drugim uzrokom, a obolijevanjem od novonastalog MM-a može doći do pogoršanja stanja, tj. akutnog pogoršanja funkcije postojeće KBI-a. Oko 10% oboljelih s bubrežnim oštećenjem ima kliničku sliku nefrotskog sindroma s mogućom, ali ne nužno razvijenim BI-om u svakog od tih pacijenata. Više istraživanja je pokazalo povezanost postojanja i težine BI-a s preživljenjem bolesnika. Preživljenje je značajno manje u bolesnika ovisnih o dijalizi s jednogodišnjim preživljenjem od 30% i trogodišnjim preživljenjem od 10% (31). Jedno je istraživanje pokazalo povezanost dužeg medijana preživljenja u bolesnika u kojih je ostvaren povrat bubrežne funkcije naspram bolesnika u kojih povrat nije bio ostvaren, kao i usporedivo vrijeme preživljenja s bolesnicima koji su imali normalnu bubrežnu funkciju pri dijagnozi (32).

Klinički i dijagnostički pristup u bolesnika s multiplim mijelomom i bubrežnom insuficijencijom

Klinički je pristup svakom pacijentu individualan. Simptomi BI-a u MM-u ne razlikuju se od simptoma BI-a druge patologije i najčešće su nespecifični u onih koji nemaju teže zatajenje što pri dijagnozi čini većina pacijenata. Većina bolesnika s blagim i umjerenim ABI-em je asimptomatska i jedino se laboratorijskim nalazima može posumnjati na zatajenje. Pacijenti s teškim ABI-em mogu imati simptome poput osjećaja umora, smetenosti, anoreksije, gubitka apetita, mučnine, povraćanja, dobitka na težini i edema. U akutnoj bubrežnoj insuficijenciji bolesnici mogu imati normalnu diurezu, oliguriju (diureza <400 ml/dan) i anuriju (diureza < 100 ml/dan) (33,34).

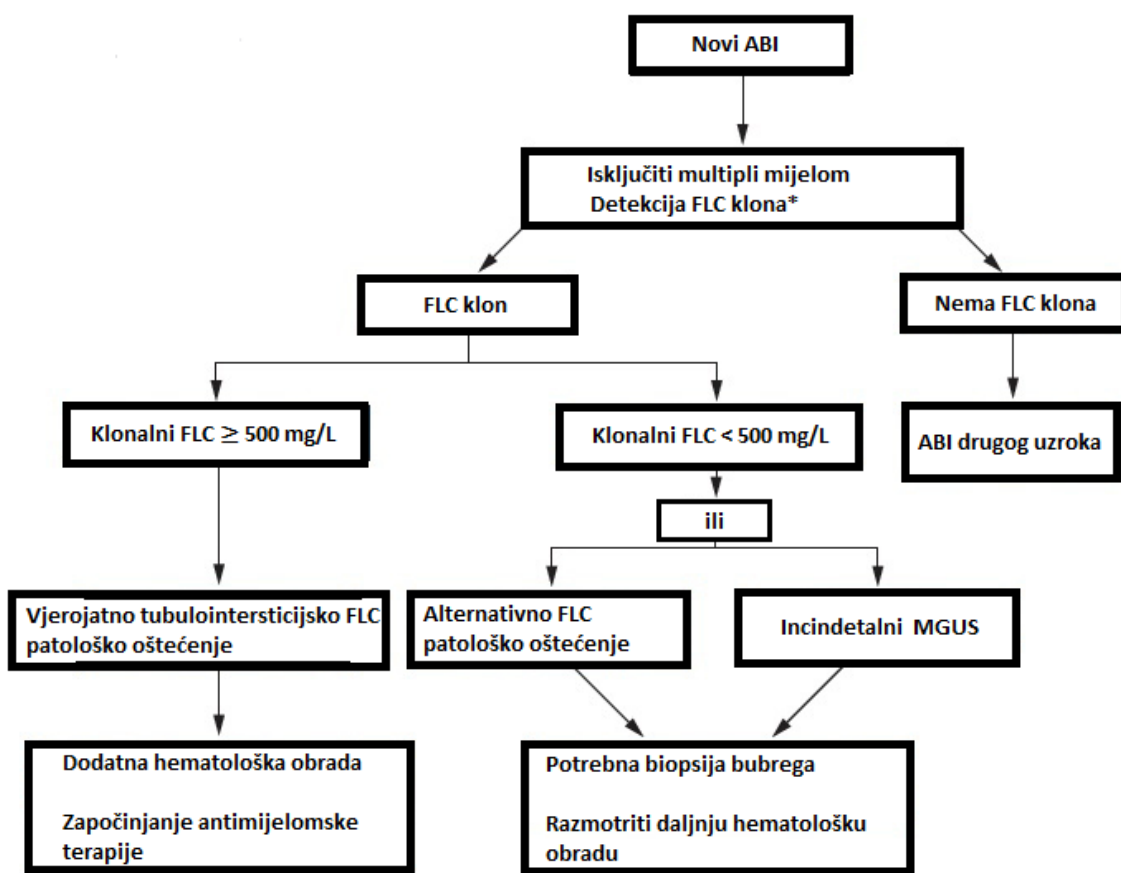
Bolesnici s utvrđenom dijagnozom multiplog mijeloma i zatajenjem bubrežne funkcije

U oboljelih s već potvrđenom dijagnozom MM-a i neobjašnjenim akutnim zatajenjem bubrežne funkcije (utvrđenom nekom metodom procjene bubrežne funkcije) preporuča se incijalno odrediti stanje hidracije, acidobazni status, serumsku koncentraciju kalcija, ureje i fosfora. Preporučene pretrage koje bi trebalo napraviti su elektroforeza i imunofiksacija serumskih proteina, mjerenje koncentracije serumskog FLC-a, analiza urina s pregledom sedimenta, elektroforeza i imunofiksacija proteina u 24 satnom urinu i ultrazvučna pretraga bubrega. Treba utvrditi i izloženost pacijenta nefrotoksičnim lijekovima i radiološkom kontrastu (35). Nefropatija izazvana cilindrima najčešći je uzrok ABI-a. Ukoliko nema jasno prisutnih reverzibilnih uzroka bubrežnog oštećenja ili njihovom korekcijom ne dođe do poboljšanja bubrežne funkcije, daljnji postupak odlučit ćemo ovisno o drugim nalazima. Cilindarsku nefropatiju kao uzrok BI-a pretpostavit ćemo u pacijenata koji imaju serumsku koncentraciju FLC-a veću od 1500 mg/L, normalni nalaz sedimenta urina i većinski udio FLC-a u 24 satnom urinu (ne dominira albuminurija) kao i u pacijenata s povratom BI-a i utvrđenom prijašnjom dijagnozom cilindarske nefropatije ukoliko nalazi i klinička slika ne odstupaju značajnije od prijašnje epizode ABI-a. U tih pacijenata biopsija bubrega nije nužna. Preporučuje se biopsija bubrega u pacijenata sa serumskom koncentracijom FLC manjom od 1500 mg/L, abnormalnim nalazom

sedimenta urina ili dominantnim udjelom albumina u 24 satnom urinu. Biopsija pruža najbolji uvid u stanje i daje najviše informacija za definitivnu dijagnozu, pogotovo kad uzrok nije nefropatija uzrokovana cilindrima. To mogu biti AL amilidoza, LCCD i rijetko invazija bubrežnog tkiva plazma stanica, ali i uzroci BI-a nepovezani s MM-om poput akutne tubularne nekroze ili intersticijskog nefritisa. Točna dijagnoza je u tim slučajevima važna zbog izbora optimalne terapije (35).

Bolesnici s nepotvrđenom dijagnozom multiplog mijeloma i novonastalom bubrežnom insuficijencijom

U pacijenata s (novonastalim) neobjašnjenim BI-em treba kliničkim i dijagnostičkim postupcima što ranije posumnjati na MM kao mogući uzrok BI-a iako to nije uvijek lako s obzirom na velik broj mogućih uzroka ABI-a. Početna evaluacija obično se sastoji od anamneze, kliničkog pregleda, kompletne krvne slike, serumskog kalcija, analize urina i sedimenta urina, biokemijske analize urina i ultrazvučne pretrage bubrega (34). Ovisno o kliničkoj slici i rezultatima laboratorijskih testova odlučuje se o daljnjim dijagnostičkim postupcima u potrazi za mogućim uzrokom BI-a. Prisutnost anemije, hiperkalcijemije i anamnestičkog podatka o bolovima u kostima treba pobuditi sumnju na MM. S obzirom na veću osjetljivost serumskog testa FLC-a od elektroforeze i imunofiksacije proteina seruma i urina u detekciji FLC-a, ta se metoda preporuča koristiti uz navedene metode u sklopu probira MM-a kao uzroka BI-a. Shematski prikaz algoritma dijagnostičkog postupka kod akutne bubrežne insuficijencije u nedijagnosticiranom MM-u prikazan je na slici 1. Pozitivan rezultat zahtijeva daljnju hematološku obradu.



Slika 1. Probirni algoritam monoklonalnih bolesti u akutnoj bubrežnoj insuficijenciji (ABI). *Preporuča se koristiti serumski test FLC-a uz elektroforezu i imunofiksaciju proteina seruma i urina. MGUS – *monoclonal gammopathy of undetermined significance* - monoklonalna gamapatija neodređena značaja. FLC (*free light chains*) – slobodni laki lanci. Prilagođeno prema Hutchinson i sur. (2011.) (7)

Bolesnici s već postojećom kroničnom bubrežnom insuficijencijom

Rijetku, ali specifičnu skupinu oboljelih čine pacijenti s postojećim KBI-em koji obole od MM-a. Kod tih pacijenata postoji niz dijagnostičkih problema koji mogu odgoditi ranu dijagnozu MM-a, a pravovremena dijagnoza je bitna ako su kandidati za transplantaciju bubrega. Transplantacijom bubrega u oboljelog od nedijagnosticiranog MM-a postoji rizik za gubitak presatka, tj. transplantiranog bubrega (36). Dijagnostički problemi polaze od činjenice da karakteristični simptomi MM-a mogu tipično postojati i u KBI-u čime se njihovo postojanje ili pogoršanje često zna pripisati osnovnom uzroku KBI-a odgađajući dijagnozu MM-a. Anemija je čest klinički nalaz u oba stanja (u

oba slučaja obično je u pitanju normocitna normokromna anemija). Sumnja na MM češće se postavlja u slučaju kada postoji rezistencija na eritropoetin. Međutim, obično prođe dosta vremena prije dijagnoze rezistencije na eritropoetin, a postoje i druga stanja koja ju uzrokuju. Definirana je nepostizanjem ciljnih vrijednosti hemoglobina nakon primjene intravenske doze eritropoetina od 150-300 UI/kg tri puta u tjednu (36). Bolovi u kostima često se u KBI-u pripisuju bubrežnoj osteodistrofiji i teško je postaviti dijagnozu bez nalaza biopsije koštane srži (36). Hiperkalcijemija također može biti prisutna u KBI-u zbog terapije kalcijem i analogima vitamina D. Ipak, uporna hiperkalcijemija, pogotovo nakon obustave primjene tih lijekova treba pobuditi sumnju na MM kao jedan od mogućih uzroka (36). Kod sumnje na novonastalu monoklonalnu gamopatiju u tih se pacijenata također preporuča napraviti serumski test FLC-a uz standardne laboratorijske pretrage.

Bolesnici s kliničkom slikom nefrotskog sindroma

Bolesnici s kliničkom slikom nefrotskog sindroma s albuminurijom ($>3,5\text{g/dan}$) imaju prisutne generalizirane edeme i moguće druge simptome uzrokovane edemima (dispneja, pritisak u prsima, artralgija, bolovi u trbuhu). Oni sa zahvaćanjem drugih organa u AL amiloidozi i LCDD-u mogu imati prisutne organospecifične simptome poput gastrointestinalnog krvarenja, povišenja alkalne fosfataze, kongestivnog zatajenja srca, srčanih aritmija, hepatomegalije, portalne hipertenzije i periorbitalne purpure. Hipotenzija se često pojavljuje u oboljelih od AL amiloidoze, a hipertenzija u oboljelih od LCDD-a (11). Najčešći uzroci nefrotskog sindroma u oboljelih od MM-a su AL amiloidoza i LCDD, ali preporuča se dijagnozu potvrditi biopsijom. Biopsija nije nužna u pacijenata u kojih je dijagnoza potvrđena prijašnjom biopsijom nebubrežnog tkiva (žlijezde slinovnice, potkožno masno tkivo). Ukoliko dijagnoza nije već postavljena, treba napraviti biopsiju bubrega ili je moguće najprije napraviti biopsiju nebubrežnih tkiva (posebice ako postoje kontraindikacije za biopsiju bubrega), a u slučaju negativnog histološkog nalaza napraviti potom i biopsiju bubrega (18,35).

Dijagnostički testovi u bolesnika s multiplim mijelomom i bubrežnom insuficijencijom

Elektroforeza i imunofiksacija proteina

Elektroforeza proteina metoda je razdvajanja proteina s obzirom na njihovu veličinu i naboj i omogućava detekciju prisutnosti abnormalnih proteina te određuje količinu normalnih proteina u krvi, urinu i drugim tjelesnim tekućinama. Rezultat elektroforeze serumskih proteina daje uzorak s proteinima podijeljenima u 5/6 frakcija (albumini, alfa1, alfa2, beta(1,2), gama) prikazanima vrpčama određene debljine i intenziteta. Tipični nalaz u monoklonalnim gamapatijama s abnormalnom produkcijom imunoglobulina elektroforezom je vršak u području gama frakcije. Imunofiksacijska elektroforeza omogućuje identificiranje tipa imunoglobulina (razred, laki i teški lanac) (37). Obje metode imaju određene mane u dijagnostici MM-a s produkcijom FLC-a i nadzoru tih bolesnika tijekom liječenja. Elektroforeza nema dovoljno visoku osjetljivost za lake lance i nije moguće uvijek razlikovati povišenu produkciju poliklonalnih od monoklonalnih lakih lanaca. Imunofiksacija ima veću osjetljivost od elektroforeze u detekciji lakih lanaca, ali kao kvalitativna metoda ima ograničenu korist u dijagnosticiranju progresije MM-a i odgovara na terapiju (11,38).

Serumski test slobodnih lakih lanaca

Serumski test FLC-a je laboratorijska pretraga koja kvantificira koncentraciju cirkulirajućih κ i λ FLC-a s ciljem detekcije monoklonalnih FLC-a i dijagnoze monoklonalnih gamapatija, kao i dijagnosticiranja progresije i učinkovitosti liječenja MM-a (11,35). Test FLC-a veće je osjetljivosti od elektroforeze i imunofiksacije seruma i urina u detekciji FLC-a i po novim se smjernicama preporuča koristiti kao dio standardnih laboratorijskih pretraga u MM-u. Također je metoda izbora u dijagnosticiranju progresije i odgovara na liječenje MM-a kao i detekciji ranog relapsa bolesti (11). Testom se može otkriti mala koncentracija FLC-a (neovisno o prisutnosti intaktnog imunoglobulina) i promjene u omjeru κ prema λ lancu te pretpostavlja klonalnost s obzirom na postojanje abnormalnog κ/λ omjera (11,35). To čini test posebno vrijednim u dijagnostici oligosekretornog i nesekretornog

MM-a te dijela bolesnika s AL amiloidozom i LCDD-om kod kojih standardnim pretragama intaktni monoklonalni imunoglobulin neće biti detektiran, dok će test FLC-a detektirati postojanje abnormalnog κ/λ omjera (38,39). Oba lanca filtriraju se u glomerulima i smanjenjem glomerularne filtracije njihova koncentracija u serumu raste proporcionalno ne mijenjajući omjer osim pri težem zatajenju što se treba uzeti u obzir pri tumačenju rezultata. Normalni κ/λ omjer u serumu iznosi 0.26-1.65, a u teškom ABI-u korigirani omjer iznosi 0.31-3.1 što povisuje specifičnost metode s 93% na 99% ne mijenjajući njenu osjetljivost (40). Povišena koncentracija FLC-a i abnormalni κ/λ omjer sugeriraju monoklonalnu gamapatiju.

Liječenje bubrežne insuficijencije u bolesnika s multiplim mijelomom

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom u MM-u provodi se potporno liječenje, antimijelomska kemoterapija, dijaliza te metode izvantjelesnog uklanjanja FLC-a. Akutna bubrežna insuficijencija u MM-u hitno je medicinsko stanje koje zahtijeva žurni početak liječenja. Svi pacijenti bi trebali primiti potporna terapiju u kombinaciji s antimijelomskom kemoterapijom. Nefrotoksične čimbenike poput NSAID, aminoglikozida, kontrastnih sredstava, ACI inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora i diuretika Henleove petlje treba izbjegavati i prekinuti njihovu primjenu ukoliko ih bolesnici već primaju (6,8,11,41).

Potporna terapija

Potporna terapija sastoji se od rehidracije, postizanja adekvatne diureze i acidobaznog i elektrolitnog statusa. Kod dehidracije incijalno se može dati izotonična otopina do njene korekcije. Nakon rehidracije daljnom primjenom tekućine potrebno je uspostaviti diurezu od približno 3 l/dan ako za to ne postoje kontraindikacije poput zatajenja srca i ABI-a s perzistentnom oligurijom. Nadoknada tekućinom može se započeti intravenskom primjenom 0,45% otopine NaCl početnom brzinom od 150 ml/sat tako da diureza bude s 100-150 ml/sat, odnosno približno 3l na dan. Na taj način želi se postići smanjenje koncentracije FLC-a i opterećenje bubrega. S obzirom na njegov potencijalni precipitirajući

učinak na stvaranje proteinskih cilindara, treba biti oprezan pri uporabi furosemda. Bolesnici s ABI-em i oligurijom također mogu primiti već opisani režim nadoknade tekućine. Ako unatoč terapiji oligurija ostane perzistentna, treba nadoknadu tekućine modificirati ili obustaviti (41).

Dijaliza se u oboljelih od teškog ABI-a provodi prema uobičajenim indikacijama (preopterećenje tekućinom, teška hiperkalcijemija, uremija i hiperkalcijemija). Uobičajeno se kod ABI-a u MM-u provodi hemodijaliza dok je peritonealna dijaliza moguća opcija u pacijenata s KBI-om i terminalnim zatajenjem bubrega. Standardna dijaliza se ne provodi s ciljem snižavanja koncentracije FLC-a u serumu (41).

Prisutnu hiperkalcijemiju kao mogući primarni i sekundarni uzrok BI-a treba sniziti. Prema visini serumske razine kalcija hiperkalcijemija može biti blaga (<3 mmol/L), srednje teška (3-3.5 mmol/L) i vrlo teška (>3.5 mmol/L) (42). Mogućnosti liječenja uključuju primjenu izotonične tekućine, glukokortikoida i bifosfonata, posebice pri teškoj hiperkalcijemiji (8,11,42). Bifosfonat pamidronat je bolji terapijski izbor od zalidromata koji može uzrokovati ili pogoršati ABI u oboljelih od MM-a (11). Hemodijaliza je učinkovita u snižavanju serumske koncentracije kalcija i treba ju primijeniti u oboljelih s vrlo teškom hiperkalcijemijom i prisutnim simptomima poput smetenosti, srčanih aritmija i drugih komplikacija hiperkalcijemije (11,42).

Klinički značajna hiperuricemija s razvojem ABI-a rijetka je u oboljelih s MM-om. Alopurinol, hemodijaliza i rasburikaza (indikacija je sindrom lize tumora) mogućnosti su liječenja (8,11).

Antimijelomska terapija

Prije ere novih kemoterapeutika liječenje je bolesnika s MM-om i BI-om kombinacijom konvencionalnih lijekova poput melfalana i ciklofosfamida bilo ograničeno i često praćeno značajnom toksičnošću. Unazad zadnjih petnaestak godina postoji veći pomak u liječenju bolesnika s MM-om uključujući bolesnike s razvijenim BI-om zahvaljujući uvođenju novih lijekova poput bortezomiba, talidomida i lenalidomida u terapiju MM-a (6). U kliničkom istraživanju s uključenih 96 pacijenata s MM-om i BI-om (definiranim klirensom kreatinina <50 ml/min) u kojem je 32 bolesnika bilo liječeno

kombinacijom konvencionalne terapije i deksametazona, 47 bolesnika liječeno terapijom baziranoj na imunomodulatorima (talidomidu ili lenalidomidu) i 17 bolesnika terapijom baziranoj na bortezomibu i deksametazonu, poboljšanje bubrežne funkcije postignuto je u 94% pacijenata liječenih bortezomibom, u 79% liječenih imunomodulatorima i u 59% liječenih konvencionalnom terapijom. Terapija bortezomibom i klirens kreatinina >30 ml/min uspostavljeni su kao nezavisni faktori povezani s većom vjerojatnošću postizanja bubrežnog odgovora i kraćeg medijana vremenskog perioda potrebnog za postizanje bubrežnog oporavka (43).

Terapijski protokol baziran na bortezomibu u kombinaciji s visokom dozom deksametazona preporučuje se kao prva linija liječenja bolesnika (novodijagnosticiranim) s MM-om i BI-om. Deksametazon je potentni steroid koji se može primijeniti samostalno i u kombinaciji s drugim kemoterapeutikima. Svoj učinak ostvaruje citotoksičnim djelovanjem na tumorske stanice inhibirajući NF- κ B faktor aktiviranih limfocita B i IL-6 (6). Visoke doze deksametazona u kombinaciji s novim lijekovima pokazuju kraći vremenski period potreban za povoljan bubrežni odgovor u usporedbi s kombinacijom deksametazona sa starim konvencionalnim lijekovima (44).

Bortezomib

Bortezomib je važan predstavnik novih kemoterapeutika s dokazanom učinkovitosti u liječenju novodijagnosticiranog MM-a kao i refrakternog MM-a ili relapsa bolesti (6). *The Apex phase III study* prvo je veće klinički randomizirano kontrolirano istraživanje koje je pokazalo veću učinkovitost liječenja bortezomibom od visoke doze deksametazona u liječenju pacijenata s relapsom MM-a. U pacijenata liječenih bortezomibom postignut je veći udio bolesnika s kompletnom ili parcijalnom remisijom MM-a, značajno dulji vremenski period do progresije bolesti i dulje jednogodišnje preživljenje (45). Rezultati su pokazali i da liječenje bortezomibom u pacijenata s BI-om nije bilo povezano s porastom toksičnosti naspram bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (46). Bortezomib je selektivni i reverzibilni inhibitor 26S proteasoma koji svoj učinak ostvaruje putem više mehanizama. Blokiranjem staničnih puteva aktiviranih MAP kinazaom i NF- κ B smanjuje adheziju tumorskih plazma stanica na stromalne stanice koštane srži i sintezu IL-6 u stromalnim stanicama

(47), dok angiogenezu smanjuje inhibirajući endotelnu sekreciju VEGF-a i IL-6 (48). Također potiče apoptozu tumorskih plazma stanica koje sintetiziraju veliku količinu imunoglobulina (49). Svoj povoljni učinak u BI-u ostvaruje moduliranjem staničnih puteva i genske ekspresije u stanicama proksimalnog bubrežnog epitela štiteći od apoptotičkog djelovanja izazvanog NF-kB, odnosno antagonizira opisane mehanizme bubrežnog oštećenja koje izaziva masivna endocitoza monoklonalnih FLC-a u stanicama proksimalnog bubrežnog epitela (50). Bortezomib ima povoljna farmakokinetika svojstva s obzirom da se metabolizira primarno u jetri putem citokrom p450 enzimatskog sustava zbog čega prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s BI-om (6,46). Najčešće nuspojave pri uporabi bortezomiba su periferna neuropatija i hematološka toksičnost (neutropenija, trombocitopenija). Abnormalnosti elektrolita, poremećaji raspoloženja, hipotenzija i gastrointestinalne smetnje također se mogu pojaviti (6). Uz liječenje bortezomibom manji je rizik za razvoj tromboembolijskog incidenta usporedbi s terapijom baziranoj na talidomidu i lenalidomidu. 40-50% bolesnika s MM-om i ABI-om s pozitivnim odgovorom na terapiju bortezomibom postići će značajno poboljšanje bubrežne funkcije unutar nekoliko tjedana (11). Mediijan vremenskog perioda za postizanje najboljeg učinka na oporavak bubrežne funkcije je 30 dana. Oporavak bubrežne funkcije često prethodi značajnom antitumorskom učinku (11).

Imunomodulatori

Talidomid je prvi imunomodulatorski lijek s dokazanim učinkom u liječenju MM-a. Terapija talidomidom ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutičima pokazala se učinkovitom u liječenju uznapredovalog i/ili refrakternog MM-a. Posjeduje antitumorska, antiangiogena, protuupalna i imunomodulatorska svojstva (51). Antitumorski učinak očituje se poticanjem apoptoze tumorskih stanica i stanične smrti posredovane prirodnim stanicama ubojicama. Djelovanje na stromalne stanice srži očituje se inhibicijom adhezije tumorskih stanica na stromalne stanice i inhibicijom citokina IL-6 i TNF- α , dok na angiogenezu djeluje smanjenjem VEGF-a. Također inhibira osteoklast aktivirajuće faktore (8). Talidomid se razgrađuje neenzimatski hidrolizom u plazmi te se nepromijenjen urinom izlučuje < 1% (52). Istraživanja su pokazala da BI i hemodijaliza vjerojatno ne utječu na serumsku koncentraciju talidomida zbog čega prilagodba doze nije nužna u prisutnosti BI-a (8), ali treba biti

oprezan pri uporabi talidomida u oboljelih s teškim KBI-om zbog zabilježene pojave hiperkalijemije (53). Najčešće nuspojave su periferna neuropatija i tromboembolijski incidenti (6) čiji rizik raste u kombinaciji s drugim antimijelomskim lijekovima, posebice deksametazonom (54).

Lenalidomid je analog talidomida, imunomodulator druge generacije s antitumorskim učinkom u liječenju MM-a. Eliminira se iz organizma primarno bubrežnim putem i potrebna je prilagodba doze ovisno o težini BI-a (55). Sam po sebi nije nefrotoksičan, ali moguće su nuspojave poput povišenog rizika od tromboembolijskih incidenata, neutropenije i trombocitopenije (6).

Izvantjelesne metode uklanjanja slobodnih lakih lanaca

S obzirom na centralnu ulogu povišene koncentracije FLC-a u patogenezi bubrežnog oštećenja u MM-u i vjerojatni uzrok nefropatije u većine oboljelih s kliničkom slikom teškog ABI-a, u teoriji bi se učinkovit način liječenja trebao postići smanjenjem serumske koncentracije FLC-a uklanjanjem već stvorenih cirkulirajućih FLC-a iz seruma. Po tom principu koriste se dvije izvantjelesne metode uklanjanja FLC-a iz krvi. To su terapijska plazmafereza i *High cut off* (HCO) hemodijaliza, u pravilu istovremeno sa standardnom antimijelomskom kemoterapijom.

Terapijska plazmafereza

Terapijska plazmafereza je odstranjivanje određenih štetnih tvari iz krvi, primjerice imunoglobulina, lipoproteina, cirkulirajućih imunokompleksa i dr. Krv bolesnika prolazi kroz uređaj za plazmaferezu koji odvaja plazmu od krvnih stanica i zamjenjuje ju nekom drugom tekućinom. Plazma se najčešće zamjenjuje koloidnom otopinom (albumini), fiziološkom otopinom ili kombinacijom tih dviju otopina (56,57). Kao pomoć liječenju BI-a u MM-u plazmafereza se koristi već duži niz godina. Prema rezultatima dosad najvećeg istraživanja u literaturi (kliničko randomizirano istraživanje s uključenih 97 pacijenata s novodijagnosticiranim MM-om i ABI-om gdje je kontrolna skupina primila samo kemoterapiju, a druga skupina kemoterapiju u kombinaciji s plazmaferezom) plazmafereza nije značajno pridonijela boljem kliničkom ishodu s obzirom na preživljenje, ovisnost o dijalizi i oporavak bubrežne funkcije (58). No treba napomenuti da nije bio utvrđen točan uzrok ABI-a u svih pacijenata,

odnosno je li cilindarska nefropatija bila uzrok ABI-a. Rezultati drugog kliničkog istraživanja pokazali su da bi plazmafereza mogla biti koristan postupak u onih u kojih je uzrok BI-a cilindarska nefropatija i kod kojih je uspješno postignuta redukcija serumske koncentracije FLC-a za barem 50% (59). Stoga je korist plazmafereze u liječenju oboljelih od MM-a s BI-om s ciljem dovoljnog smanjenja koncentracije FLC upitna i plazmafereza kao izolirani terapijski vjerojatno nema kliničku vrijednost (6). Plazmafereza kao terapijski postupak najučinkovitija je pri uklanjanju čestica veće molekulske težine čija brzina stvaranja u organizmu nije znatno veća od brzine uklanjanja plazmaforezom. FLC-i su molekule koje imaju distribuciju u intravaskularnom i ekstravaskularnom odjeljku organizma i manje su molekulske mase od onih molekula koje se uobičajeno uklanjaju u stanjima indikativnim za plazmaferezu. Jednim postupkom plazmafereze uklanja se manje od 10% ekstravaskularnog FLC-a (6). Plazmafereza se i dalje uobičajeno provodi u stanjima koja su jasna indikacija poput hiperviskoznog sindroma, najčešće u pacijenata s IgA, IgG3 i IgM multiplim mijelomom (11). Tipičan protokol za plazmaferezu s ciljem uklanjanja FLC-a je 5 do 7 postupaka unutar 7 do 10 dana, ali provodi se ovisno o razini serumske koncentracije FLC-a. Cilj je postići redukciju koncentracije FLC-a veću od 50% koja se povezuje s mogućim boljim kliničkim ishodom. Zbog slabog kemoterapijskog učinka, tj. nedovoljne kontrole stvaranja FLC-a može doći do neodgovarajućeg terapijskog odgovora na plazmaferezu provedenu tijekom 5 do 7 postupaka (41).

High cut off hemodijaliza

High cut off (HCO) hemodijaliza terapijski je postupak u kojem se koriste posebni filtri izdruženi s namjenom povećanja permeabilnosti za molekule molekulske mase do 60 kDa poput FLC-a čija je molekulska masa od 25 kDa do 50 kDa. Budući da su filtri propusni i za albumine, u HCO hemodijalizi treba davati pripravke albumina i pratiti njihov gubitak (60,61). Rezultati su dosadašnjih manjih istraživanja o koristi te metode u kombinaciji s antimijelomskom kemoterapijom za liječenje oboljelih od ABI-a u MM-u obećavajući. U jednom istraživanju s 19 bolesnika sa slikom teškog ABI-a koji su ovisni o dijalizi, primijenjena je istovremeno HCO hemodijaliza s antimijelomskom kemoterapijom. Svi sudionici su imali potvrđenu povećanu serumsku koncentraciju FLC-a i biopsijom potvrđenu cilindarsku nefropatiju. Oporavak bubrežne funkcije do neovisnosti o dijalizi te rana i

održana redukcija serumske koncentracije FLC-a postignuti su u 13 bolesnika kod kojih je proveden cjelokupni tretman HCO hemodijalizom s antimijelomskom kemoterapijom. Ostalih 6 bolesnika nije primilo cjelokupni tretman zbog komplikacija i samo je u jednog postignut oporavak do neovisnosti o dijalizi (62). U drugom istraživanju u kojem su pacijenti također primili antimijelomsku kemoterapiju u kombinaciji s HCO hemodijalizom redukcija FLC-a veća od 50% bila je ostvarena u 68% pacijenata do 12. dana od početka terapije i u 83% do 21. dana. Ta istraživanja pokazala su da oporavku bubrežne funkcije do neovisnosti o dijalizi vjerojatno pridonosi ranije i veće smanjivanje koncentracije FLC-a u serumu i raniji početak liječenja (61). Trenutno se provode dva veća klinička istraživanja koja će dati više spoznaja o korisnosti ove metode u budućnosti i njezinom kliničkom značenju u liječenju BI-a u MM-u u kombinaciji sa standardnom terapijom (6).

Zaključak

Bubrežna insuficijencija česta je komplikacija u osoba s multiplom mijelomu kod koje se težina insuficijencije i oporavak bubrežne funkcije povezuju s preživljenjem bolesnika. Rana dijagnoza i žurni početak liječenja ključni su za prevenciju nepovratnog bubrežnog oštećenja. Uvođenjem novih lijekova u proteklih petnaestak godina postignut je značajan iskorak u liječenju tih bolesnika, ali mjesta napretku postoji u svakom segmentu kliničkog pristupa od dijagnostičkih postupaka do liječenja. Postoji potreba za standardiziranom definicijom bubrežne insuficijencije u multiplom mijelomu koja će obuhvatiti što veći broj bolesnika koji imaju zatajenje funkcije, a uvođenjem novih markera bubrežnog oštećenja koji se istražuju mogla bi u budućnosti biti omogućena rana dijagnoza insuficijencije. Serumski test FLC-a trebao bi biti dio standardnih laboratorijskih pretraga u multiplom mijelomu s obzirom na ključnu ulogu FLC-a u patogenezi bubrežnog oštećenja, osobito u teškoj akutnoj bubrežnoj insuficijenciji kojoj je najčešći uzrok cilindarska nefropatija. Korisnost HCO hemodijalize je prema dosadašnjim istraživanjama obećavajuća i iščekuju se rezultati većih istraživanja koja će dati više spoznaja o ulozi liječenja tom metodom u bolesnicima s bubrežnom insuficijencijom i multiplim mijelomom. Treba nastaviti tragati za novim lijekovima i metodama liječenja i dijagnostike koji će tim bolesnicima omogućiti što kvalitetnije liječenje i oporavak.

Zahvale

Najljepše se zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc.Ani Planinc-Peraici na njenom strpljenju, podršci i stručnosti koju mi je pružila prilikom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem se i svojim roditeljima i užoj obitelji na pruženoj bezuvjetnoj podršci i ljubavi, kako tijekom svih šest godina studija tako i tijekom cjelokupnog života od malih nogu.

Zahvaljujem se i svojim prijateljima koji su uvijek bili uz mene i također mi pomogli izgraditi se i dospjeti tamo gdje danas i jesam.

Literatura

1. American Cancer Society - What is multiple myeloma? [Internet]. [pristupljeno 12.6.2017.].
dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/about/what-is-multiple-myeloma.html>
2. Ferlay J, Soerjomataram I I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* [Internet]. 2014;136(5):E359-86. [pristupljeno 11.6.2017.]. dostupno na:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842>
3. Myeloma statistics - Cancer research UK [Internet]. [pristupljeno 13.6.2017.]. dostupno na:
<http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma#heading-Six>
4. Plasma cell - Encyclopedia Britannica [Internet]. [pristupljeno 12.6.2017.]. dostupno na:
<https://www.britannica.com/science/plasma-cell>
5. Antibody - Encyclopedia Britannica [Internet]. [pristupljeno 12.6.2017.]. dostupno na:
<https://www.britannica.com/science/antibody>
6. Yadav P, Cook M, Cockwell P. Myeloma-related kidney disease: review current trends of renal impairment in multiple myeloma. *Kidney Dis*. 2015;11:241–57.
7. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*. 2011;8(1):43–51.
8. Gaballa MR, Laubach JP, Schlossman RL, Redman K, Noonan K, Mitsiades CS, et al. Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2012;5(1):51–68. Available from:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/ehm.11.72%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1586/ehm.1>

9. Dimopoulos M a, Kastiris E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leuk Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund, UK*. 2008;22(8):1485–93.
10. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2003;78(1):21–33. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619611618272>
11. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol [Internet]*. 2013;8(11):2007–17. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3817918&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma - International Myeloma Working Group (IMWG) [Internet]. [cited 2017 Jan 1]. Available from: <http://imwg.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-for-the-diagnosis-of-multiple-myeloma/>
13. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111(5):2516–20.
14. Berggård I, Peterson PA. Polymeric forms of free normal κ and λ chains of human immunoglobulin. *J Biol Chem [Internet]*. 1969;244(16):4299–307. Available from: <http://www.jbc.org/content/244/16/4299%5Cnhttp://www.jbc.org/content/244/16/4299.abstract%5Cnhttp://www.jbc.org/content/244/16/4299.full.pdf%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4979907>
15. Serum free light chain assay - University of Rochester [Internet]. [pristupljeno 14.6.2017.]. dostupno na: https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=167&contentid=serum_free_light_chains

16. Ludwig H, Drach J, Graf H, Lang A, Meran JG. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2007;92(10):1411–4.
17. Katagiri D, Noiri E, Hinoshita F. Multiple myeloma and kidney disease. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2013;2013(Figure 1):487285. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3826468&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Tosi P, Imola M, Mianulli AM, Tomassetti S, Molinari A, Mangianti S, et al. MULTIPLE MYELOMA AND RENAL FAILURE. *Cit EMJ Oncol* [Internet]. 2015;3(1):65–9. Available from: <http://emjreviews.com/wp-content/uploads/Multiple-Myeloma-and-Renal-Failure.pdf>
19. Sakhuja V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta KL, Sud K, et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail*. 2000;22(4):465–77.
20. Hill GS, Morel-Maroger L, Wry J-P, Brouet JC, Mignon F. Renal lesions in multiple myeloma: their relationship to associated protein abnormalities. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1983 Jan [cited 2017 Jun 19];2(4):423–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638683800754>
21. Sanders PW. Mechanisms of light chain injury along the tubular nephron. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012;23(11):1777–81. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2012040388>
22. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest*. 1992;89(2):630–9.
23. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma--a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* [Internet]. 1994;53(4):207–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7957804>
24. Batuman V. Proximal tubular injury in myeloma. Vol. 153, *Contributions to Nephrology*. 2007.

- p. 87–104.
25. Sengul S, Zwizinski C, Simon EE, Kapasi A, Singhal PC, Batuman V. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-KB in human proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2002;62(6):1977–88.
 26. Sengul S, Zwizinski C, Batuman V. Role of MAPK pathways in light chain-induced cytokine production in human proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2003;284(6):F1245-54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12582006>
 27. Ma CX, Lacy MQ, Rempala JF, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Greipp PR, et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood.* 2004;104(1):40–2.
 28. Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. In: *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*. 2005. p. 11–22.
 29. Frequently Asked Questions About Gfr Estimates Table of Content S. National Kidney Foundation [Internet] [pristupljeno 28.5.2017.] dostupno na: https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/12-14004_abe_faqs_aboutgfrrev1b_singleb.pdf
 30. Nuckel C.; Herget-Rosenthal, S.; Wichert, M.; Assert, R.; Dohner, H.; Duhrsen, U.; Liebisch, P. H. L. Prognostic significance of serum cystatin C in multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2012;95(5):545–50.
 31. Reule S, Sexton DJ, Solid CA, Chen S-C, Foley RN. ESRD due to multiple myeloma in the United States, 2001-2010. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016;27(5):1487–94. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2014090876>
 32. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* [Internet]. 1998;158(17):1889–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9759684>

33. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med*. 2007;357:1316–25.
34. Rahman M, Shad F, Smith. MC. Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2012;86(7):631–9. Available from: <http://www.aafp.org/afp/2012/1001/p631.html>
35. Appel GB, Leung N, Raykumar SV. Clinical features, evaluation and diagnosis of kidney disease in multiple myeloma. UpToDate. [pristupljeno 6.6.2017.]. dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-kidney-disease-in-multiple-myeloma-and-other-monoclonal-gammopathies>
36. Vadlamudi S, Annapareddy SNR. Multiple myeloma: Diagnosis and management issues in patients with pre-existing chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(1):9–14.
37. Protein and immunofixation electrophoresis - Lab tests online [Internet]. [cited 2017 Jan 1]. Available from: <https://labtestsonline.org/understanding/analytes/electrophoresis/tab/test/>
38. Katzmman JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* [Internet]. 2002;144(9):1437–44. Available from: <http://www.clinchem.org/content/48/9/1437%5Cnhttp://www.clinchem.org/content/48/9/1437.full.pdf%5Cnhttp://www.clinchem.org/content/48/9/1437.long%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12194920>
39. Lachmann HJ, Hawkins PN. Novel pharmacological strategies in amyloidosis. *Nephron Clin Pr*. 2003;94(4):C85–8.
40. Hutchison, C. A., Plant, T., Drayson, M., Cockwell, P., Kountouri, M., Basnayake K. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrol* [Internet]. 2008;9(1). Available from:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L352489868>
 %5Cn[http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-9-](http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-9-11)
 11%5Cn<http://wx7cf7zp2h.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=14712369&id=doi:10.1186%2F1471-2369-9-11&atitle=Serum+free+lig>

41. Raykumar SV, Kaplan AA, Leung N. Treatment and prognosis of kidney disease in multiple myeloma. UpToDate. [pristupljeno 4.6.2017.]. dostupno na:
<https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-kidney-disease-in-multiple-myeloma-and-other-monoclonal-gammopathies>
42. Shane E, Berenson JR. Treatment of hypercalcemia. UpToDate. [pristupljeno 7.6.2017.].
 dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypercalcemia>
43. Roussou M, Kastiris E, Christoulas D, Migkou M, Gavriatopoulou M, Grapsa I, et al.
 Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. *Leuk Res.* 2010;34(10):1395–7.
44. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M, Gika D, Matsouka C, Barmparousi D, et al.
 Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica.* 2007;92(4):546–9.
45. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al.
 Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;352(24):2487–98. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043445>
46. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, et al.
 Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* [Internet]. 2008;22(4):842–9. Available from:
<http://www.nature.com/doi/abs/10.1038/sj.leu.2405087>

47. Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, Palombella VJ, Elliott PJ, Adams J, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res.* 2001;61(29):3071–6.
48. Roccaro AM, Hideshima T, Raje N, Kumar S, Ishitsuka K, Yasui H, et al. Bortezomib mediates antiangiogenesis in multiple myeloma via direct and indirect effects on endothelial cells. *Cancer Res* [Internet]. 2006;66(1):184–91. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16397231
49. Meister S, Schubert U, Neubert K, Herrmann K, Burger R, Gramatzki M, et al. Extensive immunoglobulin production sensitizes myeloma cells for proteasome inhibition. *Cancer Res.* 2007;67(4):1783–92.
50. Sarközi R, Perco P, Hochegger K, Enrich J, Wiesinger M, Pirklbauer M, et al. Bortezomib-induced survival signals and genes in human proximal tubular cells. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2008;327(3):645–56. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18776064>
51. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 1999;341(21):1565–71. Available from:
<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=10564685&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/doi/10.1056/NEJM199911183412102>
52. Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG, Brundrett RB, Noe DA, Santos GW, et al. Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos.* 1989;17(4):402–5.
53. Harris E, Behrens J, Samson D, Rahemtulla A, Russell NH, Byrne JL. Use of thalidomide in patients with myeloma and renal failure may be associated with unexplained hyperkalaemia. *Br*

- J Haematol [Internet]. 2003 Jul [cited 2017 Jun 18];122(1):160–1. Available from: http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2141.2003.04395_2.x
54. Angelotta C, Bennett CL. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism. *Community Oncol*. 2007;4(3).
55. Chen N, Lau H, Kong L, Kumar G, Zeldis JB, Knight R, et al. Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2007;47(12):1466–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/0091270007309563>
56. Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology*. 2012;7–12.
57. Therapeutic plasma exchange - JPAC [Internet]. [pristupljeno 10.6.2017.]. dostupno na: <http://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/11-therapeutic-apheresis/11-1-therapeutic-plasma-exchange-tpe>
58. Clark WF. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2005;143(11):777–84. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-143-11-200512060-00005%5Cnpapers2://publication/doi/10.7326/0003-4819-143-11-200512060-00005>
59. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int* [Internet]. 2008;73(11):1282–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815529062>
60. Martín-Reyes G, Toledo-Rojas R, Torres-Rueda Á, Sola-Moyano E, Blanca-Martos L, Fuentes-Sánchez L, et al. Tratamiento con hemodiálisis del fracaso renal agudo en el mieloma múltiple con filtros de alto poro (high cut off). *Nefrología*. 2012;32(1):35–43.
61. Hutchison C a, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, et al. Efficient removal

- of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(3):886–95.
62. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, Basnayake K, Basu S, Harding S, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4):745–54.
63. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2012;2(1):1–138. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4089619&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
64. Stevens PE, Levin A. Guideline evaluation and management of chronic kidney disease : synopsis of the kidney disease : improving global outcomes 2012 Clinical. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014;158(11):825–31. Available from:
<http://annals.org/article.aspx?articleid=1691737>

Životopis

Rođen sam 10. veljače 1992. godine u Osijeku. Završio sam Osnovnu školu Retfala u Osijeku i potom sam pohađao III. gimnaziju u Osijeku koju sam završio s odličnim uspjehom. Usporedno sam u Glazbenoj školi Franje Kuhača u Osijeku završio šest razreda osnovne glazbene škole za smjer flauta te tri razreda srednje glazbene škole za teorijski smjer. Tijekom školovanja sam uspješno sudjelovao na ukupno 12 državnih natjecanja iz područja kemije, hrvatskog jezika i biologije. Sudjelovao sam na 42. međunarodnoj olimpijadi iz kemije 2010. godine u Japanu. U srpnju 2011. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Dobitnik sam Dekanove nagrade za odličan uspjeh na prvoj godini studiranja. Tijekom studija sam bio jednu godinu demonstrator iz anatomije i dvije godine demonstrator iz propedeutike. Aktivno se služim engleskim jezikom.